

THESIS

MÜNICH

1966

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR
BEHANDLUNG DER KERATITIS HERPETICA
MIT VIROSTATIKA

Roselore Roder

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0055

AUS DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Kommiss. Direktor: Professor Dr. H. REMKY

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEHANDLUNG
DER KERATITIS HERPETICA MIT VIROSTATIKA.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Roselore R o d e r
aus Nürnberg

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. H.J. KÜCHLE
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. REMKY
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 8.11.1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	5
II. Eigene Untersuchungsmethodik	7
III. Untersuchungsergebnisse und ihre Beurteilung	9
IV. Zusammenfassende Beurteilung und Besprechung der Ergebnisse unter Berücksichtigung des ein- schlägigen Schrifttums	27
V. Zusammenfassung	31
VI. Schrifttum	32

I. EINLEITUNG

Die Keratitis herpetica - eine durch Viren hervorgerufene Erkrankung der Hornhaut - ist gekennzeichnet durch lange Dauer der Erkrankung und durch häufige Neigung zu Rezidiven. Sie führt nicht selten zu einer bleibenden wesentlichen Beeinträchtigung des Sehvermögens oder gar zur Erblindung. Ein spontaner Heilungsverlauf wird höchstens in 10 % der Fälle beobachtet.

Es gibt verschiedene Formen der Herpeskeratitiden. Sind nur die oberflächlichen Schichten der Hornhaut vom Virus befallen, so kommt es zum Bild einer Keratitis dendritica, Keratitis superficialis punctata oder zu oberflächlichen Epitheldefekten.

Sind tiefere Hornhautschichten betroffen, so besteht eine oft scheibenförmige tiefe Hornhauttrübung, über der die Epitheldecke meist intakt ist; dann spricht man von Keratitis disciformis. Diese entsteht primär oder aus einer ins Parenchym eingebrochenen Keratitis dendritica.

Eine gefürchtete Komplikation, besonders nach häufigen Rezidiven, stellt die Keratitis metaherpetica dar. Sie ist gekennzeichnet durch schwere trophische Hornhautveränderungen mit torpider Ulceration.

In den letzten Jahren wurde vielfach eine Zunahme der Häufigkeit, sowie ein folgenschwerer oft atypischer Verlauf der Keratitis herpetica beobachtet. Viele Autoren (THYGESON, HOGAN und KIMURA, KÜCHLE, PILLAT) machen hierfür eine kritiklose Anwendung von Corticosteroiden verantwortlich.

Eine Vielzahl von Behandlungsweisen der Keratitis herpetica wurde angegeben. Ihre Wirkung ist fast ausschließlich auf eine chemische oder mechanische Zerstörung der vom Virus befallenen Zellen beschränkt.

Als chemische Agentien wurden genannt:

Touchierungen mit 5 %-iger Jodtinktur, Äther jodatus, Alkohol, 20 %-igem Zinksulfat, Milchsäure u. a.

Auch eiweißabbauende Fermente wie Trypsin und Chymotrypsin wurden angewendet. In neuerer Zeit wurden stoffwechselwirksame Substanzen in Form von antiviralen Wirkstoffen wie Xenalamin und Xenalazon, Äthionin u. a. erprobt.

Diese lokalen Maßnahmen werden durch orale oder parenterale Gaben von Antibiotika, Sulfonamiden und Vitaminen unterstützt. Weiter versuchte man eine unspezifische Reiztherapie durch Eigenblut- oder Milchinjektionen, sowie Fiebertherapie, Vaccinebehandlung, passive Immunisierung durch Gamma-Globuline oder gab Salicylpräparate. Die therapeutischen Bemühungen werden durch Maßnahmen wie UV-Licht und Kurzwellenbestrahlung, Röntgenbestrahlung

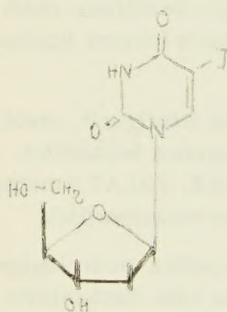
und Wärmeapplikation ergänzt.

An mechanischen Behandlungsmethoden und operativen Eingriffen seien genannt: Thermokauterisation nach WESSELY, Abrasio corneae und bei tiefgreifenden Keratitiden lamelläre Keratoplastik oder intracorneale Neurotomie.

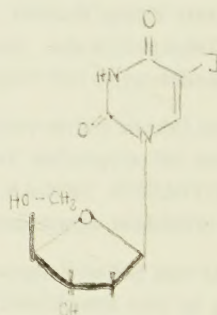
In jüngster Zeit wurden schließlich vielfach Stoffwechselantagonisten angewendet.

Die kleinen Virusarten sind hinsichtlich ihrer Reduplikation nicht autonom. Sie besitzen keinen eigenen Stoffwechsel, sondern sind zu ihrer Vermehrung auf die Enzymsysteme der Wirtszelle angewiesen. Im Herpes simplex-Virus ist eine Desoxyribonucleinsäure (DNS) Trägerin der Infektiosität. Die Virus-DNS gibt nach Eindringen in die Wirtszelle die Information zur Bildung einer neuen Virus-generation.

Schon seit einigen Jahren ist bekannt, daß die Stoffwechselantagonisten aus der Reihe der halogenierten Uracile in der Lage sind, die Pyrimidinbase Thymin in der Desoxyribonucleinsäure zu ersetzen. Noch wirksamer sind die Desoxyribosederivate, wie z. B. das 5-Jod-2'-Desoxyuridin (IDU)



Thyminidin



5-Jod-2'-Desoxyuridin

Bei einem Überangebot von IDU ist die Zelle offenbar nicht in der Lage, die halogenierten Desoxyuridine von der spezifischen DNS-Base Thymin zu unterscheiden und baut IDU an ihrer Stelle in eine anormale in ihrer Vermehrungsfähigkeit gehemmte Virus-DNS ein.

KAUFMAN, NESBURN und MALONEY untersuchten 1962 erstmalig die Wirkung von 5-Jod-2'-Desoxyuridin bei der experimentellen Keratitis herpetica des Kaninchens. Die von ihnen erzielten Erfolge waren sehr eindrucksvoll und ließen sich auch später in der Klinik bestätigen (KAUFMAN, MARTOLA und DOHLMAN, GORDON und KARNOFSKY, MAXWELL, THIEL und WACKER, KÜCHLE und KUNZE u. a.) Analoge Desoxyuridinverbindungen, die als

Substituenten Cl, Br, F enthielten, wurden ebenfalls mit Erfolg auf ihre Wirksamkeit untersucht (GORDON und KARNOFSKY).

Auf einem internationalen Symposium für Chemotherapie in Neapel berichteten 1961 MÜCKTER, HOENEN und LÖSCHNER erstmals über die chemotherapeutische Wirksamkeit einer von den Chemischen Werken Grünenthal synthetisierten Verbindung mit der Bezeichnung CG 662 bei der Influenza-Infektion der Maus. Es handelt sich bei dieser Verbindung um ein Harnstoffderivat des Diphenylsulfons mit der allgemeinen Strukturformel



Die Toxizität von CG 662 ist äußerst gering. (LD 50 größer als 8000 mg/kg im Ratten- und Mäuseversuch).

In Zellkulturen gelang es NASEMANN und auch PÖTSCH durch Einwirkung von Bis-Ureido-Diphenylsulfon-Derivaten die Vermehrung von Herpes simplex-Viren zu hemmen. Über den Wirkungsmechanismus und den Angriffspunkt dieser Verbindung am Virus bzw. der infizierten Wirtszelle ist noch nichts Genaues bekannt.

In der vorliegenden Arbeit wird über eigene Behandlungsergebnisse der experimentellen Keratitis herpetica beim Kaninchen mit 5-Jod-2'-Desoxyuridin und Bis-Ureido-Diphenylsulfon-Derivaten berichtet.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGSMETHODIK

Bei 30 Kaninchen beiderlei Geschlechts wurde in der Zeit von August 1963 bis Februar 1964 die Wirkung der Virostatika 5-Jod-2'-Desoxyuridin (IDU) und der Chargen CG 662 und B 1321 der Firma Grünenthal auf die experimentelle Keratitis herpetica untersucht.

a) Infektionsmaterial

Zur Erzeugung der experimentellen Keratitis herpetica wurden 5 verschiedene Virenstämme verwendet, deren Virulenz zu Beginn der Versuche unbekannt war. Die Virenaufschwemmungen wurden freundlicherweise von Herrn Professor Nasmann von der Dermatologischen Klinik der Universität München zur Verfügung

gestellt.

b) Erzeugung der experimentellen Keratitis herpetica

Nach Anästhesieren der Augen durch 2-3 maliges Einträufeln einer 2 %-igen Corneainlösung wurde die Hornhaut mit einer feinen Kanüle in Gitterform (3 senkrechte, 3 waagrechte Linien) skarifiziert. Anschließend wurden 2 Tropfen der Virussuspension in den Bindehautsack geträufelt und bei geschlossenen Lidern eine Minute lang einmassiert.

e) Pharmaka

IDU kam in Salbenform ("Synmiol"-Salbe der Fa. Winzer), wie auch in Tropfenform (0,1 %-ige wässrige Lösung von "Emanil"-Hoechst) zur Anwendung. Bei der "Synmiol"-Salbe der Fa. Winzer handelt es sich um eine stabile Zubereitung von IDU, die durch Anreibung von 0,1g IDU und eines Borsäure-Borax-Puffers in 100g einer wasserfreien neutralen Salbengrundlage hergestellt wurde.

"Emanil" der Farbwerke Hoechst stand in Form von Trockenampullen zu je 10 mg zur Verfügung. Zur Herstellung einer 0,1 %-igen Lösung wurde eine Ampulle in 10 ml aqua bidest. von 30 °C gelöst.

Bei der Charge CG 662 "Grünenthal" handelt es sich um ein Harnstoffderivat des Diphenylsulfons. Die Substanz ist bis zu Temperaturen von 90 °C stabil und besitzt eine sehr geringe Wasserlöslichkeit. Sie kam in den eigenen Versuchen in Salbenform (0,1 %-ig) zur Anwendung. Das Derivat B 1321 der Grundsubstanz CG 662 stellt eine besser wasserlösliche Verbindung dar. Es kam als 0,1 %-ige Lösung zur Anwendung. Die gelieferten Trockenampullen zu je 10 mg wurden vor der Applikation in 10 ml aqua bidest. von 30 °C gelöst.

Alle Pharmaka wurden bis zu ihrer Verwendung im Kühlschrank bei 4 °C aufbewahrt. Die Lösungen ("Emanil"-Tropfen und Charge B 1321) wurden nach jeder Instillation wieder in den Kühlschrank zurückgestellt.

Alle Versuche wurden als Blindversuche durchgeführt. Erst nach Abschluß und Auswertung der Ergebnisse wurde dem Untersucher die Zusammensetzung der angewendeten Prüfstoffe bekannt.

d) Therapie - Modus

Alle Tiere wurden 5 mal täglich behandelt. Ein Auge blieb zur Kontrolle jeweils ohne Therapie, bzw. wurde in einer Versuchsreihe zum Vergleich mit einem Antibiotikum behandelt.

Die Therapie wurde stets 63 Stunden nach der Virusinoculation begonnen und über 10 Tage durchgeführt. Nach Behandlungsende wurden die Tiere noch einige Wochen weiter beobachtet.

Zur Erhebung des Befundes wurden die Hornhäute täglich mit 2 %-iger Fluoresceinlösung angefärbt und makroskopisch untersucht.

e) Entzündungszahlen

Die Hornhautbefunde wurden ihrer Schwere nach in 6 Stadien eingeteilt, die mit römischen Zahlen benannt wurden.

- O keine Anfärbbarkeit
- E Oberflächliche Erosion, unspezifisch
- I einzelne anfärbbare stippchenförmige Effloreszenzen
- II zahlreiche (mehr als 5) oberflächliche herpetische Effloreszenzen
oder zarte Dendriticafigur
- III ausgeprägte flächenhafte Defekte oder ausgeprägte Dendriticafigur
mit beginnendem Parenchymeinbruch
- IV ausgedehnte anfärbbare Bezirke mit ausgeprägter Parenchymbeteiligung
(Bild der Keratitis disciformis)
- V Eintrübung infolge entzündlicher Infiltration von mehr als 2/3 der
Hornhaut
- VI vollständige Hornhauteintrübung mit oder ohne Hypopyonbildung
oder nachfolgende Hornhauteinschmelzung

Der Entzündungsverlauf der behandelten und unbehandelten Augen während einer Versuchsreihe wurde unter Verwendung der genannten Entzündungszahlen in Tabellen und Kurven aufgezeichnet.

III. DIE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE UND IHRE BEURTEILUNG

Versuchsreihe I, 5 Tiere, 0,1 %-ige IDU-Augentropfen ("Emanil" Hoechst)

Bei Therapiebeginn zeigten 5 Augen einen noch unauffälligen Hornhautbefund, 3 Augen boten das Bild einer Keratitis superficialis punctata, 2 Augen ließen zarte Dendriticafiguren erkennen.

An 2 mit "Emanil"-Tropfen behandelten Augen war eine oberflächliche Keratitis herpetica nach 8 bzw. 10 Tagen abgeheilt. An einem dieser Augen kam es jedoch 8 Tage nach Beendigung der Behandlung zu einem Rezidiv, das zur Ausbildung eines zentralen Staphyloms mit dichter Vascularisation führte.

Bei 2 Kontrollaugen heilte die oberflächliche Keratitis superficialis punctata

am 7. bzw. am 10. Tag spontan ab.

3 Kaninchen mußten wegen einer Encephalitis am 8. Behandlungstag getötet werden. Bei diesen Tieren war die Cornea zu diesem Zeitpunkt sowohl an den behandelten wie auch an den unbehandelten Augen nahezu völlig eingeschmolzen. An den unbehandelten Augen war es lediglich durchschnittlich einen Tag früher zu einer rapiden Verschlechterung des Hornhautbefundes gekommen. (s. Abbildung 1; Verlauf der Keratitis herpetica bei Tier Nr. 100)

Tabelle 1: Entzündungszahlen bei Versuchsreihe 1

R. A. : 5 x täglich 2 Tropfen 0,1 %-ige IDU -Lösung

L. A. : Keine Therapie

Tier		Behandlungstage										Summe der Entzündungszahlen
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
Nr.	LA	0	1	2	2	2	4,5	5	5	5 [⊗]	5	31,5
100	RA	1	1	2	1	1	2	3,5	5	5	5	26,5
Nr.	LA	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	3,5
144	RA	0	0	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0	4,0
Nr.	LA	1	2	2,5	3	3,5	4	4	4	4 [⊗]	4	32
172	RA	2	1,5	2,5	3,5	4	6	6	6	6	6	43,5
Nr.	LA	1	1	1	2	0,5	0,5	0	0	0	0	6
174	RA	0	1	0,5	1	0,5	0,5	1	0	0	0	4,5
Nr.	LA	0	2	3	3,5	3	5	5	6	6 [⊗]	6	39,5
169	RA	1	1	2	2	2	3,5	4,5	5	5	5	31
Summe d. LA		2	6	9	11	9,5	14,5	14,5	15,5	15,5	15	112,5
Entzündungszahlen		RA	4	4,5	7,5	8	8	13	15,5	16,5	16,5	109,5
Mittelwert von 5 Tieren		LA										22,5
		RA										22

Zur Ermittlung vergleichbarer Summen der Entzündungszahlen als Maß für den Schweregrad der Keratitis herpetica wurden bei den nach 8 Tagen getöteten Tieren für den 9. und 10. Tag die zuletzt festgelegten Zahlen eingesetzt.

Versuchsauge

Kontrollauge



I

1. Behandlungstag



I

2. Behandlungstag



II

3. Behandlungstag



II

4. Behandlungstag



II

5. Behandlungstag



II

6. Behandlungstag



0



I



II



II



II



IV-V



7. Behandlungstag



8. Behandlungstag



Nach diesen Befunden war in Versuchsreihe I keine Wirkung 0,1 %-iger IDU-Tropfen auf den Verlauf der Keratitis herpetica festzustellen.

Versuchsreihe II, 5 Tiere, 0,1 %-ige IDU-Augensalbe
("Synmiol" Fa. Winzer)

10 Tage wurden die rechten Augen mit "Synmiolsalbe", die linken Augen zum Vergleich mit Neomycinsalbe behandelt.

Bei Therapiebeginn zeigten 2 Augen stippchenförmige Epitheldefekte, ein Auge eine typische Dendriticafigur, an 4 Augen bestand neben flächenhaften Epitheldefekten bereits eine Mitbeteiligung des Stromas, bei 3 weiteren Augen war der herpetische Prozess in tiefe Hornhautschichten eingebrochen; es lag eine Keratitis disciformis vor, bei der über 2/3 der Hornhaut eingetrübt waren.

Befund der mit Synmiolsalbe behandelten Augen nach Absetzen der Therapie:
Ein Auge war am 10. Tag mit klarer Cornea abgeheilt, 2 Augen waren gebessert.

Versuchsauge

Kontrollauge



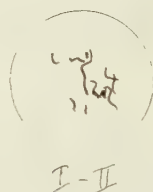
1. Behandlungstag



2. Behandlungstag



3. Behandlungstag



4. Behandlungstag



5. Behandlungstag



Versuchsauge

Kontrollauge



6. Behandlungstag



7. Behandlungstag



8. Behandlungstag



9. Behandlungstag



10. Behandlungstag



an 2 Augen hatte zu Beginn der Therapie eine Keratitis disciformis bestanden, die einmal unbeeinflusst geblieben war, während das andere Auge nur noch zarte Epitheldefekte aufwies.

Der Verlauf an den mit Neomycin behandelten Augen war ein ähnlicher (S. Abbildung 2).

Hier war bei 3 Augen eine Besserung der Hornhautbefunde eingetreten, die bei den anderen Augen boten den gleichen Befund wie zu Beginn der Therapie (S. Tabelle 2).

Bei der letzten Nachuntersuchung 17 Tage nach Absetzen der Therapie wiesen alle Augen - bis auf eine Ausnahme - nur noch zarte Epitheldefekte auf. Zwischen den mit Synmiol und den mit Neomycin behandelten Augen fanden sich keine eindeutigen Unterschiede.

Tabelle 2: Entzündungszahlen bei Versuchsreihe II

R. A. : 0,1 %-ige IDU-Augensalbe ("Synmiol")

L. A. : Neomycinsalbe

Tier	Behandlungstage										Summe der Entzündungs- zahlen	
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
Nr.	LA	4,5	4	3,5	2,5	2,5	2	1,5	2,5	2,5	3	28,5
93	RA	4,5	4	3,5	3	3	3	2	2,5	2,5	2	30
Nr.	LA	3,5	3,5	3,5	3	3	3	2	2	2	2	27,5
96	RA	4	4	4	5	5	4,5	5	5	5	5	46,5
Nr.	LA	3	3	3	2	1	1	1	2	2	1	19
97	RA	3	3	3,5	1,5	1	1	2	2,5	2,5	2	22
Nr.	LA	2,5	2,5	3	2,5	2,5	3	3	3	2,5	2,5	27
141	RA	2	2	2	2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	17
Nr.	LA	0,5	1	0,5	0	1	1,5	1	2	1,5	1	10
144	RA	1	1	1,5	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0	7,5
Summe d. Entzündungszahlen	LA	14	14	13,5	10	10	10,5	8,5	11,5	10,5	9,5	112
	RA	14,5	14	14,5	12,5	11,5	10,5	11	12	12	10,5	123
Mittelwerte von 5 Tieren	LA											22
	RA											25

Versuchsreihe III, 5 Tiere

0,1 %-ige Salbe des Versuchspräparates

CG 662 "Grünenthal"

43 Stunden nach der Virusinoculation bestanden an 5 Augen mehr oder weniger ausgedehnte oberflächliche herpetische Effloreszenzen, bei 4 Augen war der Prozeß bereits ins Parenchym eingebrochen, ein Auge zeigte eine schon sehr ausgeprägte Keratitis disciformis. Es handelte sich also um einen sehr virulenten Stamm von Herpes simplex-Virus. Zu Abschluß der 10-tägigen Therapie war der Befund bei keinem der mit CG 662 Salbe behandelten Augen gebessert. Dreimal war die Hornhaut nahezu völlig eingeschmolzen, an den restlichen beiden Augen hatte sich der herpetische Prozeß weiter ausgedehnt.

Die Kontrollaugen zeigten ähnlich schwere Befunde (s. Abbildung 3). An 4 Augen war die Cornea völlig eingeschmolzen, am 5. Auge hatte sich der herpetische Prozeß ebenfalls weiter ausgebreitet. Ein Tier, das am 7. Tag völlige Eintrübung beider Augen zeigte, mußte wegen einer Encephalitis getötet werden.

Bei einer Nachuntersuchung 8 Tage nach Absetzen der Therapie waren die Befunde nur wenig verändert.

Abbildung 3: Krankheitsverlauf bei Tier Nr. 105

Versuchsauge

Kontrollauge

I

1. Behandlungstag

I

I

I

I

2. Behandlungstag

I

I

I

I-I

3. Behandlungstag

I

I-I

I

Versuchstage



I - III



I - II



II



III - IV



V



V



V

4. Behandlungstag

5. Behandlungstag

6. Behandlungstag

7. Behandlungstag

8. Behandlungstag

9. Behandlungstag

10. Behandlungstag

Kontrollauge



III - IV



IV



V



V - VI



VI



VI



VI

Tabelle 3: Entzündungszahlen bei Versuchsreihe III

L. A. : 5 x täglich 0,1 %-ige Salbe des Versuchspräparates

CG 662 ("Grünenthal")

R. A. : Keine Therapie

Tier	Behandlungstage											Summe der Entzündungs- zahlen
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
Nr.	LA	3,5	4	4	4	4,5	4,5	5	5	4,5	4,5	43,4
101	RA	3	3,5	3,5	4	4	3	3,5	4	3	3,5	35
Nr.	LA	2	2	3	3	3	3	3	5	5	6	35
102	RA	2,5	4	4	5	5,5	6	6	6	6	6	51
Nr.	LA	4	4	4,5	5	5,5	6	6	6	6	6	53
103	RA	3	3,5	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6	6	47
Nr.	LA	1	0,5	1	2	2	1	1	2	2,5	2	15
104	RA	2	2	2	2,5	5	5	5	5	5	5	38,5
Nr.	LA	1	1	1,5	2,5	2,5	3	3,5	5	5	5	30
105	RA	2	2	2	3,5	4	5	5,5	6	6	6	42
Sum- me d. Entz. zahlen	LA	11,5	11,5	14	16,5	17,5	17,5	18,5	23	23	23,5	176,5
	RA	12,5	15	15	19	23	24	25,5	27	26	26,5	213,5
Mittel- werte v. 5 Tiere	LA											35
	RA											43

(+)

Zur Ermittlung vergleichbarer Summen der Entzündungszahlen als Maß für den Schweregrad der Keratitis herpetica wurden bei dem nach 7 Tagen getöteten Tier für den 8. - 10. Tag die zuletzt festgelegten Zahlen eingesetzt.

Wenn man davon absieht, daß es an den unbehandelten Augen im Durchschnitt am 4. Tag zu einer rapiden Verschlechterung des Hornhautbefundes kam, während eine solche an den behandelten erst etwa am 8. Tage eintrat (s. Abbildung 3), war sonst keine überzeugende Wirkung der Charge "Grünenthal" CG 662 festzustellen. Aus diesem Grunde wurde zur weiteren Klärung noch eine Versuchsreihe (IV) mit demselben Präparat angeschlossen.

Versuchsreihe IV, 5 Tiere

0,1 %-ige Salbe des Versuchspräparates CG 662

Bei Therapiebeginn zeigte ein Auge eine zentrale Hornhauterosion. 5 Augen boten das Bild einer Keratitis superficialis punctata, 2 Augen wiesen typische Dendriticafiguren auf, an den beiden übrigen bestand neben flächenhaften Epitheldefekten bereits eine Beteiligung des Parenchyms. Der Erregerstamm war gegenüber dem der vorausgegangenen Serie also von geringerer Virulenz.

Unter Behandlung mit CG 662-Salbe war ein Auge am 9. Tag abgeheilt. 2 Augen zeigten eine Besserung des Hornhautbefundes, es bestand nur noch eine stippchenförmige Anfärbarkeit des Epithels. Ein Auge wies einen ähnlichen Befund auf wie zu Therapiebeginn. Nur einmal war der Prozeß weiter in das Parenchym fortgeschritten.

An den unbehandelten Augen fanden sich ähnliche Krankheitsverläufe. (s. Tabelle 4).

Bei einer Nachuntersuchung 14 Tage nach Absetzen der Therapie war ein weiteres vorher behandeltes Auge mit klarer Cornea abgeheilt. An den übrigen Augen bestand nur noch eine stippchenförmige Anfärbarkeit des Epithels.

Ein Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Augen war nicht festzustellen. Ein eindeutiger Effekt der Charge CG 662 war also in dieser Serie nicht nachzuweisen.

Tabelle 4: Entzündungszahlen bei Versuchsreihe IV

L. A. : 0,1 %-ige Salbe des Versuchspräparates CG 662

R. A. : Keine Therapie

Tier	Behandlungstage										Summe der Entzündungs- zahlen	
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
Nr.	LA	2	2	1,5	1	1	0,5	0,5	1,5	1,5	1	12,5
111	RA	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3	2,5	3,5	3,5	3,5	28,5
Nr.	LA	2,5	3	3,5	3	3	2	2,5	3,5	3,5	3	29,5
112	RA	2	3	1	0,5	0,5	1	0	0	1	1,5	10,5
Nr.	LA	0,5	0,5	1	1	1	2,5	2,5	2,5	2,5	3	17
113	RA	0,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0,5	0,5	1	1,5	11,5
Nr.	LA	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1,5	1	0,5	6
114	RA	E	E	0	0	0	0,5	0,5	0,5	1	1,5	4
Nr.	LA	1,5	1,5	1	1	1	1	0,5	1	0	0	8,5
115	RA	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	7
Sum- me d.	LA	7	7,5	7	6,5	6,5	6,5	6,5	10	8,5	7,5	73,5
Entzg- zahlen	RA	6	8	6	5	5	6,5	4	5	7	9	61,5
Mittel- werte von 5 Tieren	LA	15										
	RA	12										

Versuchsreihe V, 5 Tiere

0,1 %-ige Augentropfen der Charge B 1321

"Grünenthal"

Zu Therapiebeginn fand sich an 6 Augen eine Keratitis superficialis punctata, 2 Augen zeigten zarte Dendriticafiguren, während einmal schon eine Mitbeteiligung des Stromas bestand. Das letzte Auge war noch unauffällig. Nach 10 tägiger Therapie bestanden deutliche Unterschiede zwischen den mit B 1321-Tropfen behandelten Augen und den Kontrollaugen. Bei 4 der unbehandelten Augen war die Cornea durchschnittlich am 4. Tage weitgehend eingeschmolzen, am 5. Kontrollauge war dagegen während der ganzen Beobachtungszeit nur eine zarte stippchenförmige Anfärbbarkeit des Epithels nachzuweisen.

An den behandelten Augen waren die Krankheitsverläufe wesentlich leichter

(Beispiel s. Abbildung 5). Zweimal bestanden zu Behandlungsende nur noch fein anfärbbare Stippchen der Hornhautoberfläche, an den übrigen 3 Augen war es zu einem geringen Fortschreiten des herpetischen Prozesses gekommen, in 2 Fällen mit geringer Beteiligung des Parenchyms.

3 Tiere wurden am 7. Behandlungstag wegen einer Encephalitis getötet.

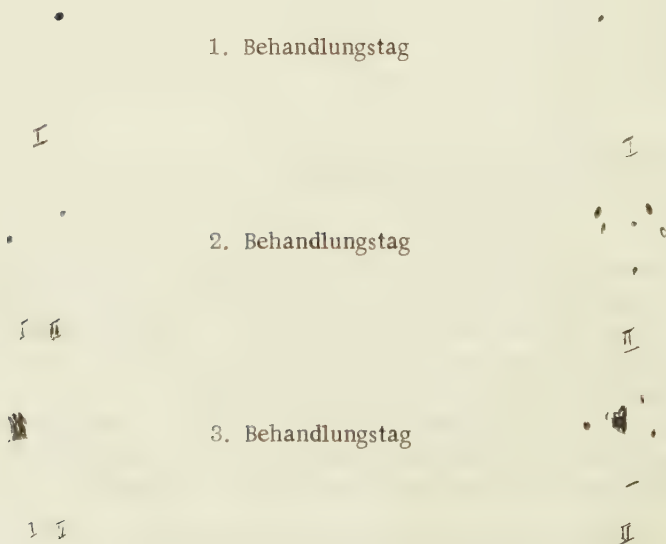
Bei einer Nachuntersuchung 40 Tage nach Absetzen der Therapie waren bei den 2 überlebenden Tieren die behandelten Augen unter Zurückbleiben zarter Hornhauttrübungen abgeheilt.

Ein unbehandeltes Auge war mit klarer Cornea abgeheilt, an dem anderen fand sich ein zentrales Staphylom bei beginnender Phthisis bulbi.

Abbildung 4 : Verlauf der Keratitis herpetica bei Tier Nr. 168

Versuchsauge

Kontrollauge



4. Behandlungstag

5. Behandlungstag

6. Behandlungstag

7. Behandlungstag

8. Behandlungstag

9. Behandlungstag

10. Behandlungstag

Tabelle 5: Entzündungszahlen bei Versuchsreihe V
R. A. : 0,1 %-ige Tropfen der Charge B 1321
("Grünenthal")
L. A. : Keine Therapie

Tier	Behandlungstage											Summe der Entzündungs- zahlen
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
Nr.	LA	2,5	3	3	3,5	4	4,5	5	5	5	5	40,5
170	RA	1	1,5	2	2	2	3	3	3	3	3	23,5
Nr.	LA	1	2	2	3	3	3	3,5	5	5,5	6	34
168	RA	1	1,5	1,5	1,5	2	2	2	2	2	2	17,5
Nr.	LA	1	3	3	4	5	6	6	6	6	6	46
166	RA	1	2	2	3,5	3	3	3	3	3	3	26,5
Nr.	LA	2	3	4	4	5	6	6	6	6	6	48
167	RA	1	1	1	0	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	6,5
Nr.	LA	0	1,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	5
141	RA	2	3,5	3	2	3	3	3	2,5	2,5	1,5	26
Sum- me d.	LA	6,5	12,5	12,5	14,5	17,5	20	21	22,5	23	23,5	173,5
Entzg- zahlen	RA	6	9,5	9,5	9	11	11,5	11,5	11	11	10	100
Mittel- werte	LA											35
von 5 Tieren	RA											20

Zur Ermittlung vergleichbarer Summen der Entzündungszahlen als Maß für den Schweregrad der Keratitis herpetica wurden bei den nach 7 Tagen getöteten Tieren für den 8. - 10. Tag die zuletzt festgelegten Zahlen eingesetzt.

Da man in der Versuchsreihe V den Eindruck einer eindeutigen Wirkung der erprobten Charge auf den Verlauf der Keratitis nach Inoculation eines sehr virulenten Virenstammes hatte, wurde auch mit dieser Substanz noch eine weitere Untersuchungsserie durchgeführt (Versuchsreihe VI).

Versuchsreihe VI, 5 Tiere

0,1 %-ige Augentropfen der Charge

B 1321

Zu Beginn der Therapie wiesen 2 Augen eine oberflächliche Keratitis dendritica auf, 5 mal bestanden flächenhafte Effloreszenzen, gleichzeitig war der herpetische Prozeß ins Parenchym eingebrochen.

An 3 Augen bestand bereits eine ausgeprägte Keratitis disciformis, in einem Falle schon mit weitgehender Hornhauteinschmelzung. Der verwendete Virusstamm war also sehr virulent. Unter der Therapie schritt auch an allen behandelten Augen der herpetische Prozeß weiter fort.

Befund der behandelten Augen:

Zu Behandlungsende bestand einmal eine völlige Eintrübung der Hornhaut, bei 3 Augen war es zu einer ausgedehnten Beteiligung des Parenchyms (Keratitis disciformis) gekommen. Am letzten Auge war aus einer Hornhauteintrübung, die $\frac{3}{4}$ der Cornea eingenommen hatte, eine völlige Hornhauteinschmelzung entstanden. Dieses Tier wurde am 7. Behandlungstag wegen einer Encephalitis getötet.

Der Befund der unbehandelten Augen war dem der behandelten sehr ähnlich: 2 mal völlige Hornhauteinschmelzung, einmal Parenchymeinbruch, 2 mal ähnlicher Befund wie zu Behandlungsbeginn.

Einzelheiten der Krankheitsverläufe sind der Zusammenstellung in Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Entzündungszahlen bei Versuchsreihe VI
 L. A. : 0,1 %-ige Augentropfen der Charge B 1321
 ("Grünenthal")
 R. A. : Keine Therapie

Tier		Behandlungstage										Summe der Entzündungs- zahlen
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
Nr.	LA	2	2	2	2	3	3	4	4,5	4,5	4,5	32,5
182	RA	1,5	2	2	2	3	3	3,5	4	3	3	27
Nr.	LA	3	3	3	3,5	4	4	4	4	4	4	36,5
183	RA	3	3	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	3	2,5	2,5	26,5
Nr.	LA	2,5	3	3,5	3,5	4	4	4	4	3,5	3	35
184	RA	4	4,5	5	5	5	5	5	5	6	6	50,5
Nr.	LA	2,5	3	3	3,5	3,5	3,5	3,5	4	4	4	34,5
185	RA	3	3	3	4	4	4	4,5	5	5	5	40,5
Nr.	LA	5	5	5	5,5	6	6	6	6	6	6	56,5
186	RA	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	40
Sum- me d Entzg. zahlen	LA	15	16	16,5	18	20,5	21,5	21,5	22,5	22	21,5	195
	RA	15,5	16,5	16,5	17,5	18,5	18,5	19,5	21	20,5	20,5	184,5
Mittel- werte von 5 Tieren	LA	39										
	RA	37										

Zur Ermittlung vergleichbarer Summen der Entzündungszahlen als Maß für den Schweregrad der Keratitis herpetica wurden bei dem am 7. Behandlungstag getöteten Tier für den 8. - 10. Tag die zuletzt festgelegten Zahlen eingesetzt.

In dieser letzten Versuchsreihe (VI) war also bei Verwendung eines offenbar besonders virulenten Herpesstammes die in der vorausgegangenen Serie (Versuchsreihe V) beobachtete günstige Wirkung der Charge B 1321 auf den Verlauf der Keratitis herpetica nicht zu bestätigen.

IV. ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG UND BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES EINSCHLÄGIGEN SCHRIFTTUMS.

1. Versuche mit 5-Jod 2'-Desoxyuridin (Versuchsserie I und II)

Weder 0,1 %-ige IDU-Augentropfen, (Versuchsserie I "Emanil" Hoechst) noch 0,1 %-ige Augensalbe (Versuchsserie II "Synmiolsalbe" Fa. Winzer) hatten bei 5-maliger Anwendung täglich an je 5 Versuchstieren eine nachweisbare Wirkung auf den Verlauf der experimentellen Keratitis herpetica.

Schwere der Krankheitsbilder und Endzustand waren bei mit IDU und mit Neomycin behandelten bzw. unbehandelten Kontrollaugen insgesamt ähnlich (s. Tabelle 1 und 2).

Diese negativen Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den positiven Behandlungsergebnissen zahlreicher anderer Untersucher, die über sehr günstige IDU-Effekte bei der experimentellen Keratitis herpetica des Kaninchenauges berichtet haben.

KAUFMAN, NESBURN und MALONEY, die erstmals 1962 durch Anwendung von IDU eine kausale Therapie der Keratitis herpetica betrieben, berichteten über ausgezeichnete Erfolge. Sie verwendeten in Blindversuchen bei Kaninchen eine 0,1 %-ige IDU-Lösung, die sowohl tagsüber, als auch nachts in 2 stündigem Abstand in den Bindehautsack eingetropfte wurde. Es kam nie zum Auftreten einer herpetischen Keratitis, wenn die Therapie 24 Stunden vor der Virusinoculation einsetzte. Wurde mit der Behandlung 2-24 Stunden nach der Infektion begonnen, so entwickelte sich nur bei einem geringen Teil der Tiere eine leichte Keratitis herpetica.

Setzte die Therapie 48 Stunden bis 5 Tage nach Inoculation des Virus bei schon ausgedehnter Keratitis ein, so kam diese binnen 48 Stunden zur Ausheilung. An den unbehandelten Kontrollaugen entwickelten sich dagegen fortschreitende herpetische Hornhautprozesse.

Eine gute Wirksamkeit von IDU konnte bei Anwendung verschiedener Virusstämme nachgewiesen werden. Bei tiefen Keratitiden mit Beteiligung des Stromas wurden weniger eindrucksvolle Ergebnisse erzielt. Von 17 Kaninchen konnten 7 geheilt, bei den übrigen der Hornhautprozess gebessert werden.

Diesen Beobachtungen von KAUFMAN und Mitarbeitern folgten zahlreiche weitere Berichte über die Anwendung von IDU bei der experimentellen Keratitis herpetica.

Die meisten Autoren erachten wie KAUFMAN einen ständigen Kontakt des

infizierten Gewebes mit der 0,1 %-igen IDU-Lösung (Applikationen im Abstand von 1 - 2 Stunden während des Tages und der Nacht) als für einen Behandlungserfolg unerlässlich.

Bei 16 Kaninchen, die CORWIN, OKUMOTO, THYGESON und JAWETZ behandelten, waren 10 von 16 Augen innerhalb von 5 Tagen abgeheilt. FOCOSI, LEPRI, ANDREANI und PARDUCCI verwendeten eine nahezu stabile 0,2 %-ige IDU-Lösung tagsüber, während der Nacht ein 0,2 %-iges IDU-Gel. Die Behandlung war auch dann wirksam, wenn sie erst nach voller Entwicklung der herpetischen Keratitis einsetzte. Am 6. - 8. Tag waren die Hornhautprozesse abgeheilt, während an den Kontrollaugen erst nach 12- 15 Tagen eine Besserung eintrat.

50 % der Augen die ZINTZ und VIVELL mit IDU behandelten, waren bereits nach 2 Tagen abgeheilt. Auch LAIBSON, SERY und LEOPOLD bestätigten die volle Wirksamkeit der IDU-Therapie.

BOUZAS konnte die ersten klinischen Zeichen der Keratitis herpetica günstig mit IDU beeinflussen; die Erfolge waren weniger gut, wenn erst 4-5 Tage nach der Virusinoculation bei schon fortgeschrittenen herpetischen Prozessen mit der Therapie begonnen wurde. TAUSCHINSKY legte in einigen Versuchen während der Nacht (von 21 - 8 Uhr) eine Pause ein. Von 12 Augen dieser Serie waren 10 nach durchschnittlich 4 Tagen abgeheilt. Die Unterbrechung der Therapie während der Nacht hatte den Heilungsverlauf nicht deutlich ungünstig beeinflusst (Abheilungszeit der über Tag und Nacht behandelten Augen durchschnittlich 3,4 Tage). Bei Anwendung einer 0,1 %-igen IDU-Salbe, die 5 mal täglich eingestrichen wurde, waren 5 Fälle von oberflächlicher herpetischer Keratitis nach durchschnittlich 4,8 Tagen abgeheilt, während die Kontrollaugen im Mittel erst 10 Tage später nicht mehr mit Fluorescein anfärbbar waren.

Über gute therapeutische Erfolge bei Anwendung 0,1 %-iger IDU-Augentropfen berichteten ROLLY, wie auch WOLLENSAK und KLARE.

In Anbetracht der zahlreichen Beobachtungen über eine günstige IDU-Wirkung auf die experimentelle Keratitis herpetica erhebt sich die Frage, weshalb bei den eigenen Versuchen eine solche bei 5 maliger täglicher Anwendung 0,1 %-iger Augentropfen und 0,1 %-iger Augensalbe nicht nachzuweisen war. Da alle anderen Autoren mit positiven Resultaten die Tropflösungen in stündlichen bzw. 2-stündlichen Abständen anwendeten, ist es möglich, daß eine nur 5 malige tägliche Applikation 0,1 %-iger Augentropfen bei dem oben aufgezeigten Wirkungsmechanismus des IDU unzureichend ist.

Bei einer Anwendung des Virostatikums in Salbenform (Versuchsreihe II) scheint der fehlende Behandlungserfolg hierdurch allerdings kaum erklärt, denn bei früheren Untersuchungen an derselben Klinik, hatte TAUSCHINSKY bei

5 maligem Einstreichen einer 0,1 %-igen IDU-Salbe positive Ergebnisse erzielt.

Es ist ebenfalls wenig wahrscheinlich, daß eine nicht mehr genügend wirksame Salbencharge zur Anwendung gekommen sein könnte, da die verwendete Synmiolsalbe "Winzer" bei ihrer wasserfreien Salbengrundlage sehr stabil ist und in vitro noch nach 4 Monate langer Lagerung volle Wirksamkeit zeigte.

Eine unterschiedliche Virulenz der zur Beimpfung verwendeten Herpes simplex-Stämme und eine individuell unterschiedliche Empfindlichkeit einzelner Tiere gegenüber den benützten Erregerstämmen kommt bei der gewählten Versuchsanordnung (Beimpfung stets beider Augen, ein Auge IDU-Behandlung, das andere unbehandeltes Kontrollauge) als Erklärung oder als Ursache für eine etwaige Fehlbeurteilung der Krankheitsverläufe an den einzelnen Hornhäuten ebenfalls kaum in Betracht.

Nicht auszuschließen ist jedoch die Möglichkeit, daß bei der Erzeugung der Keratitis herpetica IDU-resistente Erregerstämmen, über die im Schrifttum zunehmend berichtet wird, zur Anwendung gekommen sind (DUBBS und KIT, WOLLENSAK und KLARE).

Eine endgültige Erklärung für die fehlende IDU-Wirkung in den beiden eigenen Versuchsreihen kann leider nicht gegeben werden. Die gemachten Beobachtungen sind aber insofern von Interesse, als sie zeigen, daß sich auch bei exakter Anlage und Durchführung der Tierversuche nicht immer eine überzeugende IDU-Wirkung auf die experimentelle Keratitis herpetica nachweisen läßt.

2. Versuche mit Virostatika "Grünenthal"

(Versuchsreihe III-VI)

Über erste Versuche zur Ermittlung einer chemotherapeutischen Wirksamkeit der Charge CG 662 bei Influenza-Infektionen der Maus berichteten im Jahre 1961 MÜCKTER, HOENEN und LÖSCHNER. Während fast alle unbehandelten Tiere 3 - 7 Tage nach der Infektion starben, überlebten 50 % der mit Bis-Ureido-Diphenylsulfon-Derivaten behandelten. Bei den übrigen trat der Tod später ein als bei den unbehandelten Tieren. Durch diesen Versuch konnte eine virostatische Wirksamkeit von CG 662 nachgewiesen werden.

Versuche über die Hemmwirkung von Bis-Ureido-Diphenylsulfon-Derivaten auf das Herpes simplex-Virus in HeLa-Zellkulturen wurden von NASEMANN angestellt. Bei einer Konzentration von 0,3 mg CG 662 / ml Kulturmedium konnte eine deutliche Hemmung der Virusvermehrung beobachtet werden.

Die wirksame Konzentration des wasserlöslichen Derivates B 1321 gegenüber Herpes simplex-Virus lag bereits bei 0,03 mg/ml Kulturmedium.

In Zellkulturen wies PÖTSCH bei Anwesenheit von CG 662 eine Senkung des

Virustiters, sowie eine Verzögerung der Vermehrungsphase der Viren nach. In den infizierten und mit CG 662 behandelten Zellen traten morphologische Veränderungen früher auf als in den Kontrollen.

Klinisch sahen ALEXANDER und NEUHAUS gute Resultate mit CG 662 beim Herpes zoster und Herpes simplex. Erfolgversprechend war die Anwendung auch bei Parotitis epidemica, Virusgrippe und infektiöser Mononucleose.

Bei frühzeitiger Gabe von CG 662 in Dosen von 2g täglich beobachtete NASEMANN bei 50 Patienten einen abgekürzten Verlauf herpetischer Infektionen. Herpes-Rezidive ließen sich jedoch nicht verhindern.

Die Wirkung von B 1321 auf die experimentelle Keratokonjunctivitis bei 11 Kaninchen wurde ebenfalls von NASEMANN untersucht. Durch lokale Applikation einer 1 %-igen Lösung wurde ein beschleunigter Heilungsverlauf beobachtet.

In tierexperimentellen Untersuchungen konnte MICHAEL keine Wirkung auf den Verlauf der Hornhautaffektionen durch lokale Anwendung einer CG 662-Salbe feststellen. Ein abgeschwächter Verlauf der Infektion ließ sich an den Augen oral mit CG 662 behandelter Kaninchen nachweisen. Die lokale Anwendung einer 0,1 %-igen Lösung von B 1321 bei 3maliger täglicher Applikation und Behandlungsbeginn 24 Stunden nach der Infektion brachte eine deutliche Wirkung.

In Versuchen von WOLLENSAK und KLARE kam die Charge B 1321 als 0,2 %-ige und als 1 %-ige Lösung zur Anwendung, von 8 Uhr - 20 Uhr stündlich, während der Nacht in 2 stündlichem Abstand. Es wurde keine Besserung des Hornhautbefundes festgestellt. Nach Untersuchungen dieser Autoren wird B 1321 im Cornealepithel gespeichert und reichert sich nach längerer Zeit selbst bei niedriger Dosis an. Bei Überdosierung soll es erhebliche Schädigung von Epithel und Stroma der Cornea mit nachfolgender dichter Epitheltrübung und Vascularisation hervorrufen.

In eigenen Tierversuchen zeigte eine 0,1 %-ige Augensalbe des Virostatikums CG 662 bei der experimentellen Keratitis herpetica keine sehr überzeugende Wirkung (Versuchsreihe III und IV). Bei nur mäßig schweren Hornhautaffektionen (Serie IV) war kein eindeutiger Effekt dieses Wirkstoffes nachzuweisen.

Bei Infektionen mit einem sehr virulenten Erregerstamm (Serie III) konnte die Entwicklung deletärer Hornhautprozesse nicht verhindert, sondern lediglich etwas hintangehalten werden.

Eine 0,1 %-ige wässrige Lösung des Virostatikums B 1321 zeigte in einer Versuchsreihe (Serie V) eine sehr eindrucksvolle Wirkung dieser Substanz, die sich jedoch bei einer Wiederholung der Versuche in Serie VI nicht wieder erzielen ließ. Da die wässrige Lösung von B 1321 nicht sehr stabil ist, sind die unbe-

friedigenden Behandlungsergebnisse in Versuchsreihe VI vielleicht dadurch zu erklären, daß hier eine nicht mehr genügend wirksame Charge zur Anwendung kam.

Die bisher vorliegenden Beobachtungen mit den Virostatika von Grünenthal reichen noch nicht für eine sichere Beurteilung ihres etwaigen therapeutischen Wertes bei der Keratitis herpetica. Besonders die mit dem Virostatikum B 1321 bei einigen Tieren erzielten Therapieerfolge lassen aber weitere Versuche in dieser Richtung angezeigt erscheinen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In Tierversuchen wurde an 30 Kaninchen in 6 Versuchsreihen die Wirkung verschiedener Virostatika auf die experimentelle Keratitis herpetica untersucht. Geprüft und miteinander verglichen wurden 5-Jod-2'-Desoxyuridin (0,1 %-ige Augentropfen und Augensalbe) und 2 Harnstoffderivate des Diphenylsulfons (Virostatika Grünenthal B 1321 als 0,1 %-ige Augentropfen und CG 662 als 0,1 %-ige Augensalbe).

Die Behandlung begann jeweils 60 - 65 Stunden nach der Virusinoculation in beide Hornhäute an einem Auge, das andere blieb als Kontrollauge unbehandelt. Die Wirkstoffzubereitungen wurden über 10 Tage 5mal täglich angewendet.

Das in der Therapie bereits bewährte IDU zeigte bei den eigenen Tierversuchen keine deutliche Wirkung (nicht genügend häufige Anwendung der wässrigen Wirkstofflösung ? IDU resistenter Erregerstamm ?) Auch das Virostatikum CG 662 ließ einen eindeutigen Effekt vermissen.

Mit dem Wirkstoff B 1321 ließ sich in einer Versuchsreihe ein bemerkenswert günstiger Einfluß auf den Verlauf der herpetischen Keratitis erzielen, der in einer zweiten Versuchsserie aber nicht zu reproduzieren war. (Nicht genügend wirksame Charge ?).

Weitere Versuche, besonders mit der letztgenannten virostatischen Substanz erscheinen angezeigt.

VI. SCHRIFTTUM

1. ALEXANDER, M. und NEUHAUS, G. : "Klinische Erfahrungen mit dem Virostatikum CG 662 in der inneren Medizin, insbesondere bei der Behandlung der Virusgrippe und der infektiösen Mononucleose"
Deut. Med. Wschr. 33, S. 1598-1603 (1963)
2. BOUZAS, A. : "l'activité de la 5-iodo-2' -de oxyuridine (IDU) dans la k ratite vaccinale du lapin"
Bull. Mém. Soc. franc. Opht. 76, S. 209-225 (1963)
rez. Arch. Opht. t. 23, N. 1, S. 789 (1963)
3. CORWIN, M.E., OKUMOTO, M., THYGESON, P. and JAWETZ, E. : "A double blind study of the 5-Jodo-2' -deoxyuridine on experimental herpes simplex keratitis"
4. DUBBS, D.R. and KIT, S. : Mutant strains of "herpes simplex deficient in thymidine kinase - inducing activity"
Virology 22, S. 493-502 (1964)
5. FOCOSI, M., LEPRI, G., ANDREANI, A. and PARDUCCI, F. : "Our present experience with IDU in ophthalmologie"
Ophthalmologica (Schweiz) 146, S. 199-208 (1963)
6. GORDON, M.M., and KARNOFSKY, A.D. : "Chemotherapy of herpes simplex keratitis"
Amer. J. Opht. 55, S. 229-234 (1963)
7. KAUFMAN, H.E., MARTOLA, E.L., and DOHLMAN, G. : "Use of 5-Jodo-2' -Deoxyuridine in treatment of herpes simplex keratitis"
A.M.A. Arch. Opht. 68, S. 235-239 (1962)
8. KAUFMAN, H.E., NESBURN, A., and MALONEY, E.D. : "IDU -therapy of herpes simplex keratitis"
A.M.A. Arch. Opht. 67, S. 582-591 (1962)
9. KAUFMAN, H.E. and MALONEY, E.D. : "IDU and cytosinarabioside in experimental herpetic keratitis"
A.M.A. Arch. Opht. 69, S. 626 (1963)
10. KÜCHLE, H.J., : "Begleiterscheinungen und Schäden am Auge nach Kortikosteroidtherapie"  rztl. Praxis 14, S. 547 und 571 (1962)

11. KÜCHLE, H.J. und KUNZE, B. : "Erfahrungen mit JUDR (IDU) bei Virusaffektionen der Hornhaut"
Klin. Mbl. Augenhk. 144, S. 490-503 (1964)
12. LAIBSON, P.R., SERY, Th. "The treatment of herpetic keratitis with 5-Jodo-2'-deoxyuridine (IDU)"
A.M.A. Arch. Ophth. 70, S. 52-58 (1963)
13. MAXWELL, F. : "Treatment of corneal disease with 5-Jodo-2'-deoxyuridine (IDU)"
Amer. J. Ophth. 55, S. 237-238 (1963)
14. MICHAEL, G. : Weitere experimentelle und erste klinische Befunde mit Diphenylsulfon-Derivaten bei Virusinfektionen."
Persönliche Mitteilung.
15. MÜCKTER, M., HOENEN, L., LÖSCHNER, H. : "Ein Beitrag zur Chemotherapie experimenteller Virusinfektionen."
II. Int. Symp. Chemotherapie, Neapel 1961;
II. pp. 394-402 (1963)
16. NASEMANN, Th. : "Die Wirkung von Bis-Ureido-Diphenylsulfon-Derivaten auf das Herpes simplex-Virus."
Klinisch-virologisch und mikromorphologische Resultate.
Vortrag: III. Internat. Kongr. f. Chemotherapie Stuttgart 25.7.1963
17. NASEMANN, Th. : "Die Infektionen durch das Herpes simplex-Virus"
VEB Gustav Fischer Verlag Jena S. 151-171
18. PILLAT, A. : "Cortison und die Hornhaut"
Ber. 63. Zusk. Dtsch. Ophth. Ges., Berlin 1960
S. 220-225
19. PÖTSCH, F. : "Der Einfluß von Bis-Ureido-Diphenylsulfon-Derivaten auf die Vermehrung von Herpes simplex-Virus in Zellkulturen"
Vortrag: III Internat. Kongr. f. Chemotherapie Stuttgart 26.7.1963
20. ROLLY, H. : "Gezielte Therapie bei Virusinfektionen. Erfahrungen bei der Behandlung des Herpes corneae mit 5-Jod-desoxyuridin" Münchn. Med. Wschr.
105, S. 149-151 (1963)

21. THIEL, R. und
WACKER, A. :
"Behandlung der Keratitis herpetica mit Thyminanalogen
Verbindungen"
Klin. Mbl. Augenhk. 141, S. 94-108 (1962)
22. THYGESON, P. ,
HOGAN, M.J. , and
KIMURA, S.J. :
"The unfavorable effect of topical steroid therapy on
herpetic keratitis"
Transact. Am. Ophth. Soc. 58, S. 245 (1960)
23. WOLLENSAK, J. , und
KLARE, U. :
"Untersuchungen zur Therapie der experimentellen
Keratitis superficialis herpetica. Vergleich mit
klinischen Ergebnissen. "
v. Graefes Archiv für Ophthalmol. 167, S. 214-224
(1964)
24. ZINTZ, V.R. und
VIVELL, O. :
"Neue Wege zu der Behandlung herpetischer Hornhaut-
erkrankungen. "
Ophthalmologica (Schweiz) 145, S. 320-327 (1963)

Herrn Professor Dr. H.J. Kühle danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung während der Ausführung der Versuche, sowie seinen Rat bei der Zusammenstellung der Ergebnisse.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. H. Remky für die Übernahme des Referates.

LEBENS LAUF

Am 11. 6. 1939 wurde ich in Nürnberg geboren, als Tochter des Gartenbaubesitzers Hans Roder und seiner Ehefrau Alice, geb. Freitag.

In Nürnberg besuchte ich die Volksschule, anschließend vier Jahre lang die Wilhelm-Löhe-Schule.

1958 bestand ich am Städtischen Realgymnasium für Mädchen die Reifeprüfung.

Zunächst studierte ich an der Universität Erlangen Latein und Französisch.

Seit meinem vierten vorklinischen Semester besuche ich die Universität in München, wo ich 1962 das Physikum ablegte und im August 1966 das Staatsexamen beendete.

